

MOSAICISME RETINIEN

RETINAL MOSAICISM

Bernard PUECH

Service d'Exploration de la Vision et Neuro-ophtalmologie Centre Hospitalier régional de Lille, Hôpital Roger Salengro Lille Cedex France.

RÉSUMÉ

Après la revue des processus génétiques qui sont l'origine du mosaïcisme cellulaire et de son expression cutanée nous présentons les différentes modifications pigmentaires rétiniennes, secondaires à ce mosaïcisme. Ils s'agit de modifications assez rares, principalement situées au niveau de l'épithélium pigmenté rétinien où les mélanocytes sont présents. La topographie de ces lésions varie selon le mosaïcisme cellulaire de l'épithélium pigmentaire ou des photorécepteurs. L'expression anatomique de ces lésions et leur disposition n'est pas sans quelques analogies avec les lignes des lésions cutanées du mosaïcisme cellulaire décrites par Blaschko et Happle.

MOTS-CLÉS

Mosaïcisme oculaire, lignes de Blaschko, lignes de Meyer, nævus rétiniens, pattes d'ours blanc, pattes d'ours brun, reflet tapétoïde, femmes conductrices, rétinite pigmentaire liée à l'X (RPLX), choroïdérémie (CHM).

ABSTRACT

After reviewing the genetic processes that are at the origin of cellular mosaicism and its skin expression we present the different retinal pigment changes, secondary to mosaicism. These modifications are rare and mainly located in the retinal pigmented epithelium where melanocytes are present. The topography of these lesions varies depending on the cell mosaicism within the retinal pigment epithelium or photoreceptors. The anatomical expression of these lesions and their arrangement seem to follow the lines of skin lesions of cellular mosaicism described by Blaschko and Happle.

INTRODUCTION

Le terme de « mosaïque » signifie au sens figuré un ensemble composé d'éléments disparates, mais en génétique on utilise ce terme de façon très spécifique pour désigner l'existence, chez un individu, d'au moins deux populations cellulaires exprimant un génotype différent issues d'un même œuf ou zygote. Ce mosaïcisme résulte le plus souvent de cellules ayant subi, soit une mutation après fécondation, soit une inactivation génique. Le mosaïcisme mutationnel est probablement plus fréquent qu'on ne le pense mais il reste la plupart du temps ignoré car intracellulaire et non observable directement. En revanche, le mosaïcisme fonctionnel est fréquent, en particulier chez les mammifères placentaires dont les femelles ont deux chromosomes X, puisqu'il est présent dans toutes leurs cellules par l'inactivation des deux X. Ce mosaïcisme est directement observable dans les tissus à mélanocytes si les mutations perturbent le métabolisme

de ces mélanocytes en modifiant la structure, la production ou la répartition de la mélanine. Le dermatologiste Happle a montré que les lésions du mosaïcisme cutané suivent des lignes virtuelles dites de croissance cellulaire appelées lignes de Blaschko, cette conceptualisation s'applique probablement à bien d'autres organes. C'est ainsi qu'au niveau de l'œil, la disposition des lésions rétiniennes du mosaïcisme cellulaire semble bien confirmer ce concept.

Une première présentation orale de ce travail a été effectuée lors de la réunion plénière des Sociétés d'Ophtalmologie de France le samedi 17 novembre 2012 ; il a également inspiré un travail de thèse soutenue en octobre 2013 (Puech, 2012, Halimi, 2013).

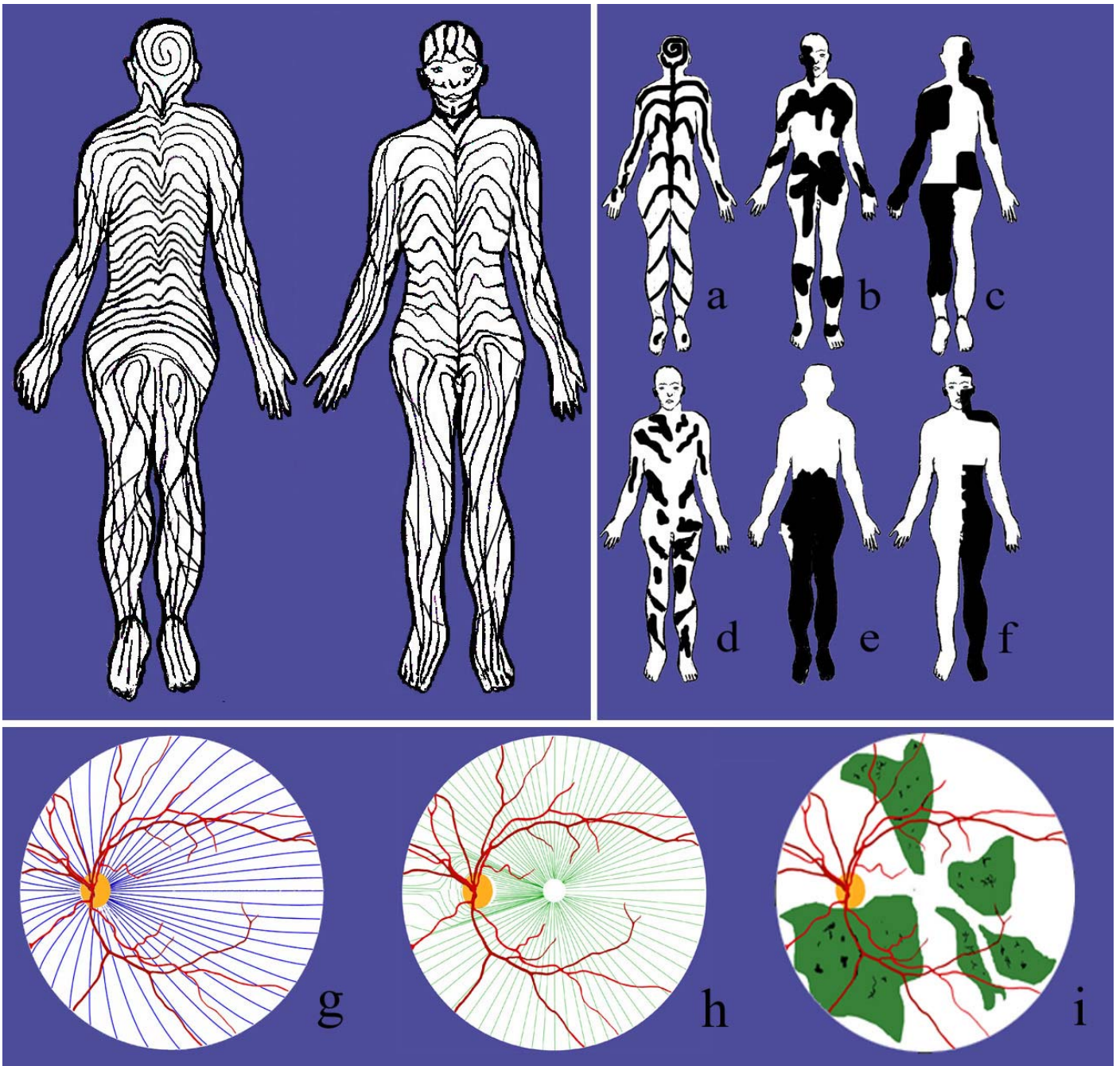


Figure 1 : En haut à gauche lignes de Blaschko complétées par Happle. En haut à droite autres modèles avec, en a lignes en bandes étroites, en b lignes en bandes larges, en c aspect en échiquier, en d modèle phyloïde, en e modèle en nappe, en f modèle latéralisé. Au-dessous à gauche équivalent des lignes de Blaschko au fond d'œil pour l'épithélium pigmenté selon Meyer en g, lignes de migration des photorécepteurs en h et variante des photorécepteurs avec aspect en patches en i.

LES LIGNES CUTANÉES DE BLASCHKO

En 1901, le dermatologue Alfred Blaschko décrit, sous forme de lignes non aléatoires et habituellement invisibles, des lignes pouvant apparaître dans différentes affections à expression cutanée (Blaschko, 1901). Il évoque alors pour ces lignes une origine embryonnaire probable. Dans les années 1980, Rudolf Happle émet l'hypothèse que ces lésions pourraient être secondaires à un mosaïcisme (Happle, 1977; 1979). Il constate que la plupart des dermatoses nævoïdes linéaires suivent les lignes dessinées par Blaschko en imitant un jet d'eau sur le dos et en faisant une spirale sur le cuir chevelu (*figure 1*). Ces lignes évoquent pour lui la migration des premières cellules souches multipotentes proliférant à partir de la crête neurale qui, dans leur migration antérolatérale pour constituer le tissu cutané, se déplacent à chaque division en se repoussant les unes des autres, pour couvrir l'organisme jusqu'aux

extrémités. Happle décrit également en dehors des lignes classiques de Blaschko d'autres modèles de pigmentation qui peuvent être observés en pathologie cutanée. Il est actuellement admis que toutes les dermatoses qui suivent les lignes de Blaschko s'expliquent par le mosaïcisme, quel que soit le mécanisme génétique en cause. Les lignes de Blaschko complétées par Happle ressemblent étrangement aux différents motifs que l'on peut observer sur le pelage coloré de certain animaux, bien que ces motifs n'aient probablement aucun rapport avec les mêmes mécanismes (*figure 1, 2*) (Kaelin, 2002). Rott décrit le phénomène de mosaïque chez les femmes conductrices au niveau des yeux, des dents, des os et du cerveau (Rott, 1987 ; 1999). En 2005, Meyer suggère que l'aspect en éclaboussure des lésions rétinienne de l'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmenté rétinien dessinerait des lignes que l'on pourrait superposer aux lignes cutanées de Blaschko. Ces taches seraient secondaires à un mosaïcisme génomique ou épigénétique (Meyer *et al.* 2005).



Photo P. Dhellemmes

Figure 2 : Zèbres Grévy connus depuis l'antiquité et utilisés dans les cirques Romains. Le patron rayé de la robe de ces zèbres n'apparaît que secondairement car son pelage au stade fœtal initial est entièrement noir. On ne connaît pas encore le gène responsable de ces stries, ni le mécanisme intime, mais on sait que les zones blanches du pelage correspondent à des zones où la pigmentation est inhibée. Pour le chat et le guépard, dont la robe peut être également striée (patron tabby), les gènes responsables de ces stries ont été trouvés mais leur genèse n'aurait rien à voir avec une méthylation de l'ADN (kaelin et al. 2012). Il n'en demeure pas moins que la similarité de ces patrons avec les schémas des lignes de Blaschko et Happle est frappante et que la morphogénèse de cette ressemblance est à élucider.

LE MOSAÏCISME CELLULAIRE

Il existe deux types de mécanismes de mosaïcisme: le mosaïcisme fonctionnel (ou épigénétique) résultant de

changements dans l'expression des gènes et le mosaïcisme génomique secondaire à une altération *de novo* de la séquence d'ADN et responsable d'un organisme génétiquement hétérogène.

Le mosaïcisme épigénétique (ou épigénisme)

L'épigénétisme ou mosaïcisme fonctionnel est une inactivation fonctionnelle de certains gènes par condensation chromatinienne. L'ADN dans le noyau se présente sous forme de chromatine. Cette chromatine est une association d'ADN, d'ARN et de protéines de deux types : histones et protéines non-histones. On distingue deux sortes de chromatine, l'euchromatine qui contient les gènes qui sont actifs et l'hétérochromatine plus dense qui contient des gènes qui sont inactivés par la condensation chromatinienne. Cette condensation chromatinienne se fait sous l'action de certains gènes avec modification chimique des histones (méthylation). Cette condensation chromatinienne a plusieurs conséquences : l'inactivation du chromosome X et des mécanismes d'activation/inactivation de gènes.

L'hypothèse de l'inactivation du X a été initialement soulevée par Ohno et collaborateurs, en 1959, qui ont démontré que le corpuscule de Barr, composant du noyau des cellules des femelles de mammifères, correspondait à l'un des deux chromosomes X condensé. En 1962, Marie Lyon a développé la théorie (Lyon 1962) en se basant sur les pathologies liées à l'X humaines et murines et à leur expression variable chez les femmes et femelles conductrices. Ce mécanisme fonctionnel compense la présence de deux chromosomes X chez la femelle; il inhibe au hasard l'un des deux chromosomes X de chaque cellule de l'organisme (Ohno & Hauschka 1960, Ohno et al 1959). Cette inactivation se fait après l'implantation de la blastula dans la paroi utérine au stade de 64 cellules au moment de la gastrulation. Le

placenta ne gardera que le X maternel alors que les cellules qui construisent l'embryon inactivent un X sur deux au hasard. Cette inactivation est très rapidement irréversible et sera transmise à toutes les cellules filles d'une cellule au X inactivé. Ce phénomène d'inactivation donne aux femelles le même nombre de chromosomes qu'aux males mais elles expriment pour chacune de leurs cellules, soit le chromosome X hérité de leur père, soit le chromosome X hérité de leur mère. Toutes les femelles des mammifères sont donc des mosaïques fonctionnelles pour le chromosome X. Le phénotype pigmenté va être différent d'une cellule à l'autre si l'un des X de la femelle porte un gène impliqué dans la pigmentation. La non-expression du chromosome X inactivé n'est cependant pas totale pour tous les gènes de ce chromosome; elle concerne environ 85% des gènes chez la femme et 97% chez la souris, ce qui permet aux femmes hétérozygotes de survivre aux affections létales dominantes liées à l'X que l'on pourrait trouver sur l'autre X non inactivé (chondroplasie ponctuée dominante liée à l'X (OMIM 302960), syndrome d'Aicardi (OMIM 304050), incontinentia pigmenti (OMIM 308300), syndrome de Rett (OMIM 312750)). L'inactivation incomplète leur permet également d'exprimer partiellement certaines maladies récessives liées à l'X. - Les mécanismes d'activation et d'inactivation du chromosome X sont complexes. Le centre d'inactivation du X (Xic) est situé sur le chromosome X. Il contient quatre gènes qui synthétisent des ARN non codants, *Xist*, *Tsix*, *JPX* et *Ftx*, qui interviennent dans l'inactivation. Le gène majeur de cette inactivation est le gène *Xist*, il gouverne la synthèse d'un ARN-*Xist* inactif, couvrant de proche en proche le chromosome X, impliqué dans la formation de l'hétérochromatine et rendant le

chromosome X presque totalement inactif en interdisant la transcription. Le *Tsix* est un gène régulateur négatif du *Xist*. L'action du gène *Xist* est temporaire car elle est rapidement relayée par la méthylation du chromosome X qui va maintenir pour l'individu cette inactivation à vie (Pollex & Heard 2012).

La méthylation/déméthylation de l'ADN est un des mécanismes de modification épigénétique de l'expression de l'ADN. Ce mécanisme faisant appel à une modification des histones. Il est effectué par des enzymes méthylases particulières et joue un rôle important dans l'expression des gènes et leur accessibilité par l'inactivation qu'elle engendre et qui peut se maintenir parfois sur plusieurs générations. Ainsi, la forme de la chromatine est modifiée et empêche la transcription. Ce mécanisme de méthylation/déméthylation ne se limite pas à l'inactivation du X, il agit sur de nombreux autres gènes et peut être transmis à une cellule fille. Il joue un rôle important dans l'empreinte parentale, qui affecte une centaine de gènes connus chez la souris et l'homme, et donne ainsi une expression différentielle à certains gènes selon l'origine parentale du chromosome qui les porte (DE 2011, Molho-Pessach et al 2011, Chiaverini 2012).

Une répression de la transcription peut être induite par des « transposons ». Les transposons, sont des séquences répétées d'ADN, capables de se déplacer de manière autonome dans le génome et de provoquer des inactivations ou des modifications de gènes (ou de leurs séquences régulatrices) à proximité desquels ils sont insérés. Par ces actions ils sont les acteurs prépondérants de la diversité génétique, de l'évolution du

génome et également la cause de maladies l'organisme (Ohno & Hauschka 1960). Le mosaïcisme par transposons est un mosaïcisme fonctionnel qui peut être à l'origine de la transmission d'un état de mosaïque.

Le mosaïcisme génomique

On distingue trois types de mosaïcisme génomique: le mosaïcisme génique, chromosomique ou par réversion.

Le mosaïcisme génique

Ce mosaïcisme est secondaire à une altération de novo de la séquence d'ADN et non à une inactivation de l'ADN (De S. 2011). Il s'oppose donc au mosaïcisme fonctionnel ou épigénétisme qui est secondaire à une inactivation de l'ADN. Plus la mutation survient tôt dans le développement plus la proportion de cellules mutées sera importante.

Le mosaïcisme chromosomique

Le mosaïcisme chromosomique est secondaire à une anomalie de disjonction des chromosomes au cours de la mitose et aboutit à des cellules filles avec des chromosomes différents en structure ou nombre. Ces mosaïques peuvent avoir un impact systémique sur les individus car elles s'accompagnent de délétions (monosomies) ou de duplications (trisomies). Elles présentent un risque de transmission pour la descendance si le mosaïcisme touche les cellules germinales et peuvent être à l'origine de cancers (Huret JL et al 2013 doi: 10.1093).

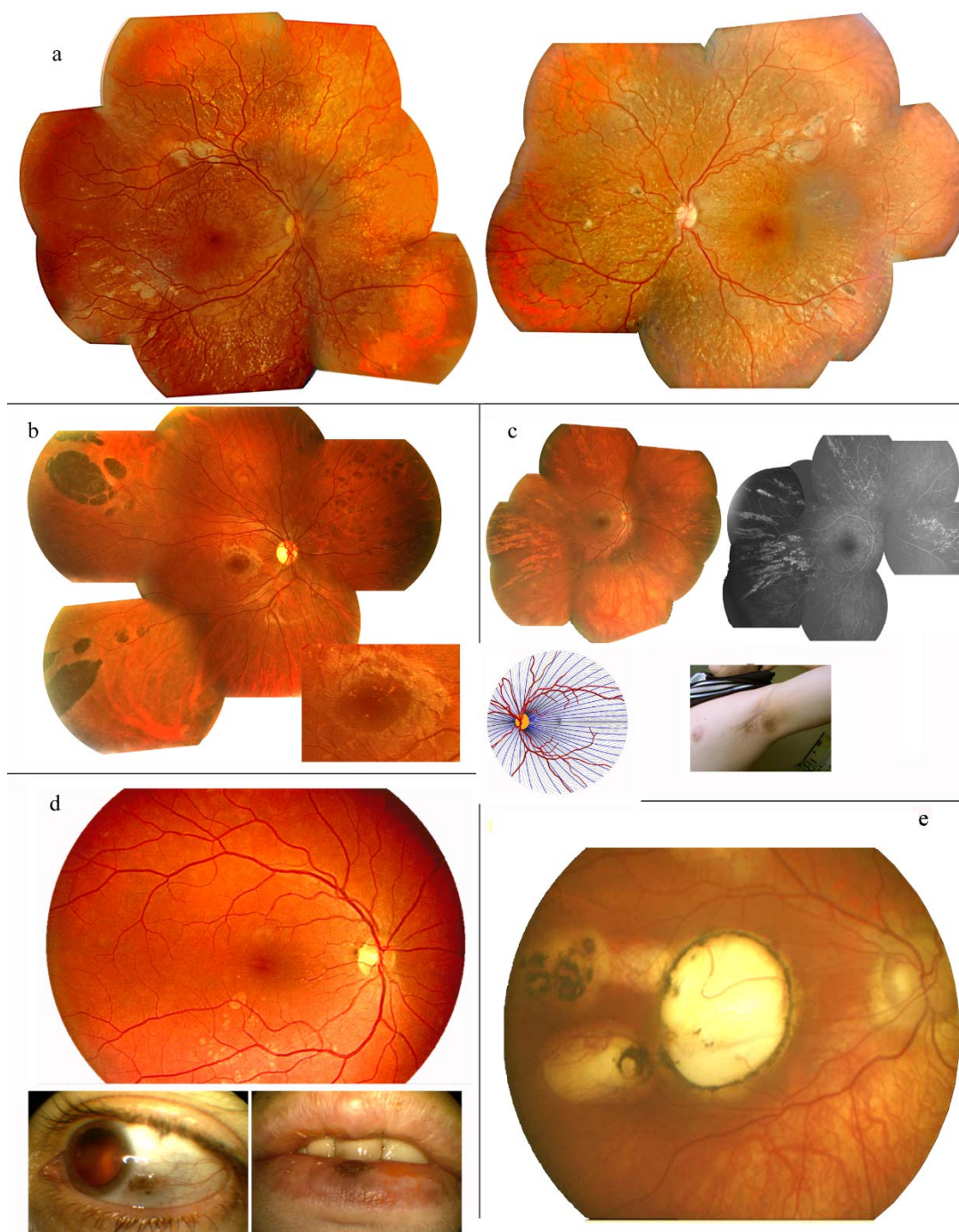


Figure 3 : (a) Pour ce patient la multitude de taches albinotiques rétiniennes et parfois atrophiées et pigmentées donne une altération fonctionnelle importante avec œdème cystoïde du pôle postérieur. L'aspect en miroir des lésions indique une migration de cellules de l'EP parfaitement symétrique et donc une mutation avant la formation de la gouttière neurale. (b) Chez ce patient, lésions en pattes d'ours brun particulièrement larges et pigmentées en périphérie temporale. Leur forme oblique, comme étirée évoque pour certaines taches une image en torpille. Elles sont toutes plus ou moins orientées vers la papille. La macula qui est en général épargnée dans ce type de lésions ne l'est pas chez ce patient où l'on peut observer quelques petites ponctuations blanchâtres également lignées vers la papille. L'examen clinique reste négatif du point de vue fonctionnel avec une acuité visuelle parfaite, un champ visuel, un électrorétinogramme et un électro-oculogramme normaux. (c) Les taches congénitales albinotiques rétiniennes sont ici de petite taille et regroupées en amas avec un aspect projeté ou en éclaboussure. Cliché en haut à droite d'angiographie fluoresceïnique rétinienne où elles s'imprègnent aux temps tardifs. Ce patient est totalement asymptomatique au niveau de l'œil mais il présente une lésion cutanée axillaire de type nævus mélanocytaire congénital. (d) Pour ce patient les pigmentations groupées de la rétine blanches unilatérales et localisées en temporal inférieur. Il s'y associe une mélanose conjonctivale unilatérale, un nævus pigmenté de la lèvre inférieure et un angiome lombaire controlatéral. Patient présentant une neurocristopathie avec lipomes conjonctivo-cornéens vascularisés et dermolipomes. Le fond d'œil droit est le siège de trois lésions chorioretiniennes contiguës pseudo-colobomateuses plus ou moins arrondies et pigmentées à disposition linéaire orientée vers la papille évoquant une régression de lésions dermoïdes rétiniennes.

Le mosaïcisme par réversion

Il s'agit de mutations rares qui restaurent une fonction initialement défectueuse. Il y aura alors des plages saines parmi un tissu altéré.

EXPRESSION DU MOSAÏCISME RÉTINIEN CHEZ L'HOMME

L'expression du mosaïcisme au niveau rétinien est complexe car la rétine est composée de plusieurs couches tissulaires qui peuvent chacune exprimer un mosaïcisme.

Lignes de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et des photorécepteurs (PR)

Les trajets empruntés, dans leur croissance lors de l'embryogénèse, par les cellules de l'EPR et les cellules des PR ne sont pas tout à fait semblables (figure 1 g, h, et i). En accord avec Meyer, et pour l'EPR, les lignes de croissance se font à partir de la papille car les cellules de l'EPR naissent de la paroi interne de la vésicule optique primitive évaginée du tube neural primitif et tapissent l'intérieur de l'œil (Meyer et al 2005). Pour les PR et chez l'humain l'aspect des lignes de croissance est différent car la macula présente des caractères évolutifs propres (figure 1 g). Vers la 4^{ème} semaine de l'embryogénèse, le neuro-épithéliome primitif se différencie en couche neuroblastique interne puis en couche granuleuse externe et enfin se produit un développement des cônes à l'exclusion des bâtonnets photorécepteurs. Processus qui se fait du pôle postérieur pour gagner la

périphérie. Avant que la fente colobomique ne soit complètement fermée, vers le 4^{ème} mois, il se forme au centre de la rétine une voussure avec épaissement de l'aire fovéo-maculaire, puis un rejet latéral centrifuge progressif des cellules ganglionnaires et des cellules de la couche granuleuse interne. L'aspect définitif anatomique de la macula chez l'humain n'a vraiment lieu qu'au 4^{ème} mois après la naissance (Offret et al 1986). Les lignes de croissance virtuelles des PR partent ainsi du centre de la fovéa vers la périphérie et correspondent à la croissance secondaire et centrifuge des photorécepteurs du centre de la rétine. L'altération primitive et sévère des photorécepteurs lors d'une altération en mosaïque de la couche des photorécepteurs entraîne secondairement des modifications de l'épithélium pigmenté adjacent et de son autofluorescence ce qui donne un aspect particulier de l'autofluorescence rétinienne chez des femmes conductrices de rétinopathies liées à l'X. Ces modifications correspondent aux zones altérées des photorécepteurs (figure 1 h et i) (Puech 2012, Halimi 2013).

Mosaïcisme de l'épithélium pigmentaire

Taches congénitales rétiniennes. Images pigmentées en éclaboussure

Les taches congénitales correspondent à des naevi pigmentés ou à des naevi hypopigmentés (albinoïdes). Les anomalies de pigmentation sont observées sur les lignes de migration décrites par Meyer (Meyer et al, Traboulsi 2012).

Les taches congénitales blanches ou albinoïdes sont considérées comme des hypertrophies de l'EPR. Plus exceptionnelles que les taches brunes elles

peuvent être uni ou bilatérales et peuvent coexister avec les taches brunes sur un même fond d'œil. Elles ont un aspect étiré et prennent globalement une direction vers la papille en éclaboussure (figure 3a, 3c et 3d). Elles sont souvent de petite taille et nombreuses. Les plus volumineuses sont hypofluorescentes en autofluorescence mais les petites peuvent être hyperfluorescentes. Elles sont hyperfluorescentes en angiographie fluorescéinique aux temps tardifs (figure 3c) et hypofluorescentes en indocyanine. Leur couleur blanche serait secondaire à l'accumulation de pré-mélanine non mélanisée située dans l'épithélium pigmentaire (Gass 1989, Arana et al 2010). Les taches congénitales pigmentées brunes sont également des hypertrophies de l'EP. Elles sont plus fréquentes que les taches congénitales albinoïdes, bien circonscrites, planes et organisées en groupe ce qui leur donne une apparence d'empreintes d'animaux (pattes d'ours brun en opposition avec les pattes d'ours polaires des taches albinotiques). Elles sont le plus souvent unilatérales et localisées dans la moitié des cas à un quadrant rétinien. Elles sont anatomiquement planes aux bords nets, de forme arrondie ou ovale et semblent étirées vers la périphérie. Les lésions les plus périphériques sont plus larges que les lésions du pôle postérieur (figure 3b). Ces taches pigmentées sont hypofluorescentes en angiographie et n'ont pas d'autofluorescence (Traboulsi 2012). Elles ne présentent aucune modification dans le temps contrairement aux pigmentations rétiniennes observées dans la

polyadénomatoze familiale où elles peuvent dégénérer. Elles sont sporadiques et traduiraient comme les taches albinotiques une atteinte de la lignée somatique au début de l'embryogénèse. Elles sont la plupart du temps isolées mais certains patients ont parfois d'autres localisations cutanées ou oculaire (figure 3c et 3d).

L'ensemble de ces taches suit le schéma directeur des lignes définies par Meyer (figure 1g) comme on peut le constater sur les différents clichés de patients (figure 3a, 3b, 3c et 3d).

Albinisme oculaire lié à l'X. Image rayonnante pour les femelles conductrices

Les albinismes sont des maladies héréditaires, liées à l'absence ou à la diminution de la synthèse de la mélanine dans les mélanosomes organelles intracellulaires de la peau des phanères et de l'œil. Il existe deux types, l'albinisme oculaire (AO) et l'albinisme oculocutané (AOC). L'AO est le plus souvent lié à l'X récessif alors que l'AOC est autosomique récessif. Nous envisageons ici le mosaïcisme des femmes conductrices d'AO lié à l'X. Les femmes conductrices de cet albinisme ont 8 à 9 fois sur 10 une transillumination irienne, pas de nystagmus mais un fond d'œil tigré constitué de plages hypo et hyper pigmentées (figure 4a et 4b). Si l'on observe bien la géographie de ces taches, elles prennent un aspect également rayonnant partant de la papille et suivant les lignes oculaires de Meyer (Kim et al 2010).

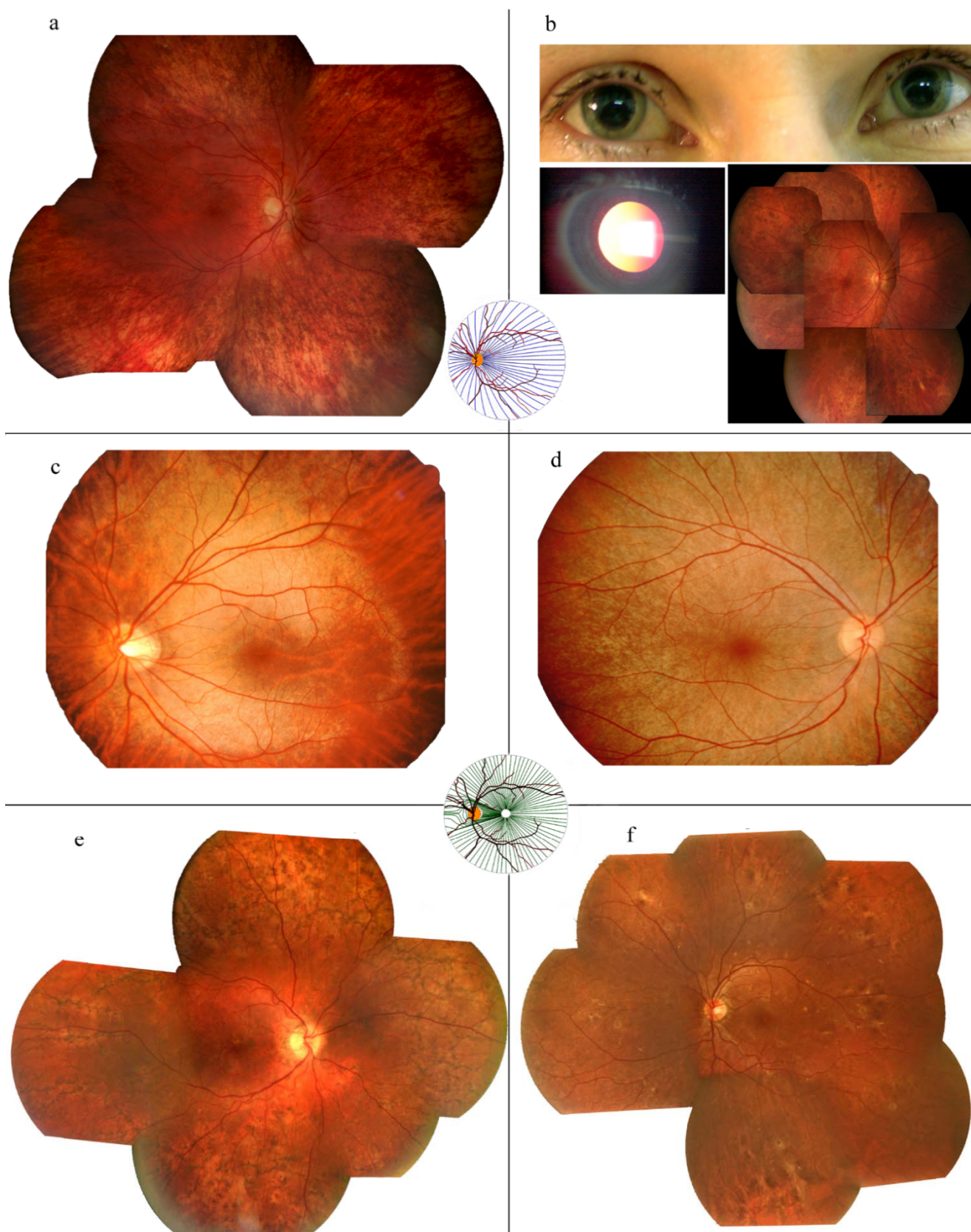


Figure 4 : (a) Fond d'œil de femme vectrice d'albinisme lié à l'X. . L'iris est transilluminable. Le fond d'œil est le siège de plages de pigmentations en amas plus ou moins allongées (b) Photomontage d'un fond d'œil d'une femme vectrice d'albinisme oculaire lié à l'X Cette patiente présente une transillumination irienne avec une acuité excellente et une pigmentation particulière du fond d'œil orientée vers la papille. (c) Jeune homme atteint d'une dystrophie liée à l'X (mutation ORF15 du gène RPGR) qui présente un pôle postérieur avec de reflet de Mizuo. (d) Mère du patient en c : les reflets rétinien sont de même type, mais moins marqués avec un aspect rayonnant centrés sur la fovéola. (d) et (e) Femmes vectrices de choroidérémie au mosaïcisme complexe ou des lignes et des réticulations pigmentées s'entremêlent.

Mosaïcisme génomique des dysembryoplasies. Images lignées vers la papille

Certains mosaïcismes de type génomique se caractérisent par un défaut de migration à partir de la crête neurale. Ce mosaïcisme est fréquent dans les neurocristopathies qui forment un groupe assez hétérogène ayant une prédilection particulière pour la peau, l'œil et le système nerveux. Ces affections se caractérisent par des anomalies de migration ou de prolifération au moment du développement de la crête neurale. Les cellules mutées ont des effets variés et multiples sur les tissus et organes différents, elles semblent être entraînées par le courant de cellules du même type neuroectodermiques et se déposent sur les lignes de migrations de type Blaschko qu'elles soient cutanées ou oculaires (figure 3c, 3d et 3e).

Mosaïcisme des photorécepteurs

Parmi les dystrophies rétiniennes liées à l'X, les rétinites pigmentaires liées à l'X (RPLX) sont d'apparition précoce et parfois sévère. Les femmes conductrices de l'affection portent la plupart du temps les stigmates de la maladie (Moshiri et al 2013, Goodman et al 1965). Les 6 gènes actuellement connus permettent 9 fois sur 10 de confirmer le statut de femme conductrice en biologie moléculaire. Ces gènes ont tous une fonction primitive localisée au niveau des PR. L'altération des femmes conductrices touchera donc en premier les photorécepteurs. Les lésions rétiniennes de ces femmes conductrices de RPLX sont plus ou moins évidentes, elles peuvent être observées soit comme de simples reflets tapéto-rétiens anormaux du pôle postérieur (figure 4d), soit en images d'autofluorescence anormale

(figure 1h, 5c, 5e et 5f), soit en plages atrophiques et pigmentées chorioretiniennes de géographie variable évidentes en angiographie fluorescéinique (figure 1i, 5a et 5b). Les lésions les plus discrètes observées sous forme de reflets dorés chez les femmes conductrices sont parfois observées chez les garçons atteints de ces femmes conductrices mais de façon bien plus importante et sous forme de plages hyperfluorescentes (figure 5c). Chez les femmes conductrices ces reflets prennent un aspect strié et une disposition radiaire centrée sur la fovéola (figure 5d) de disposition semblable aux images d'autofluorescence radiaires précédemment décrites (figure 1h). Elles sont particulièrement visibles chez les jeunes femmes mais ont tendance à s'estomper avec l'âge (Whu et al 2010). Ce reflet doré proviendrait selon Berendshot d'une anomalie au niveau des photorécepteurs. Les stries plus claires observées sur les clichés rétiens en autofluorescence (figure 1h, 5a et 5b), sont identiques en localisation aux reflets dorés lignés et ils expriment le déficit métabolique des photorécepteurs (Cideciyan & Jacobson 1994, Berendshot et al 1996). Il est intéressant de noter une origine génétique commune à l'homme et au chien pour ces RP liées à l'X. En effet, dans les deux cas, le gène RPGR est impliqué et il existe une forme homologue de cette RPLX chez le chien de race Samoyède et le chien de race Husky sibérien (Zhang 2002). Des essais de thérapie génique qui ont été effectuées avec succès chez le chien (Beltran 2012). La choroïdémie, autre dystrophie chori-rétinienne liée à l'X, est une affection secondaire à une mutation dans un seul gène *CHM*. Les femmes conductrices de cette affection ont un mosaïcisme assez complexe puisque le gène *CHM* s'exprime dans la choriocapillaire l'EPR et les PR. Les

trois couches superposées de la rétine présentent chacune un mosaïcisme différent, il en résulte un aspect rétinien pathologique complexe fait de réticulations et de lignes pigmentées caractéristiques de cette affection (figure 4e et 4f).

CONCLUSION

L'observation des différentes anomalies des pigmentations oculaires chez l'homme permet de distinguer deux réseaux de croissance embryologique cellulaires au niveau de la rétine: un réseau centrifuge de l'EPR partant de la papille et un réseau également centrifuge des PR partant de la fovéa (figure 1 g). Le réseau de l'EPR a déjà été confirmé à plusieurs reprises et le réseau

des PR correspond bien aux images des femmes conductrices de RPLX (figure 1 h et i). Si le mosaïcisme semble n'avoir aucun retentissement dans la majorité des cas, cela n'est pas une règle absolue. En effet, les lésions pigmentées ou dépigmentées congénitales groupées du fond d'œil peuvent avoir un retentissement en cas d'implication maculaire. De plus, il n'est pas rare de voir les femmes exprimer de manière plus ou moins importante les pathologies dont elles sont conductrices. C'est ainsi que l'on peut observer chez elles des manifestations cliniques ou fonctionnelles retrouvés habituellement chez les hommes atteints, en raison d'un biais d'inactivation ayant privilégié le chromosome X muté.

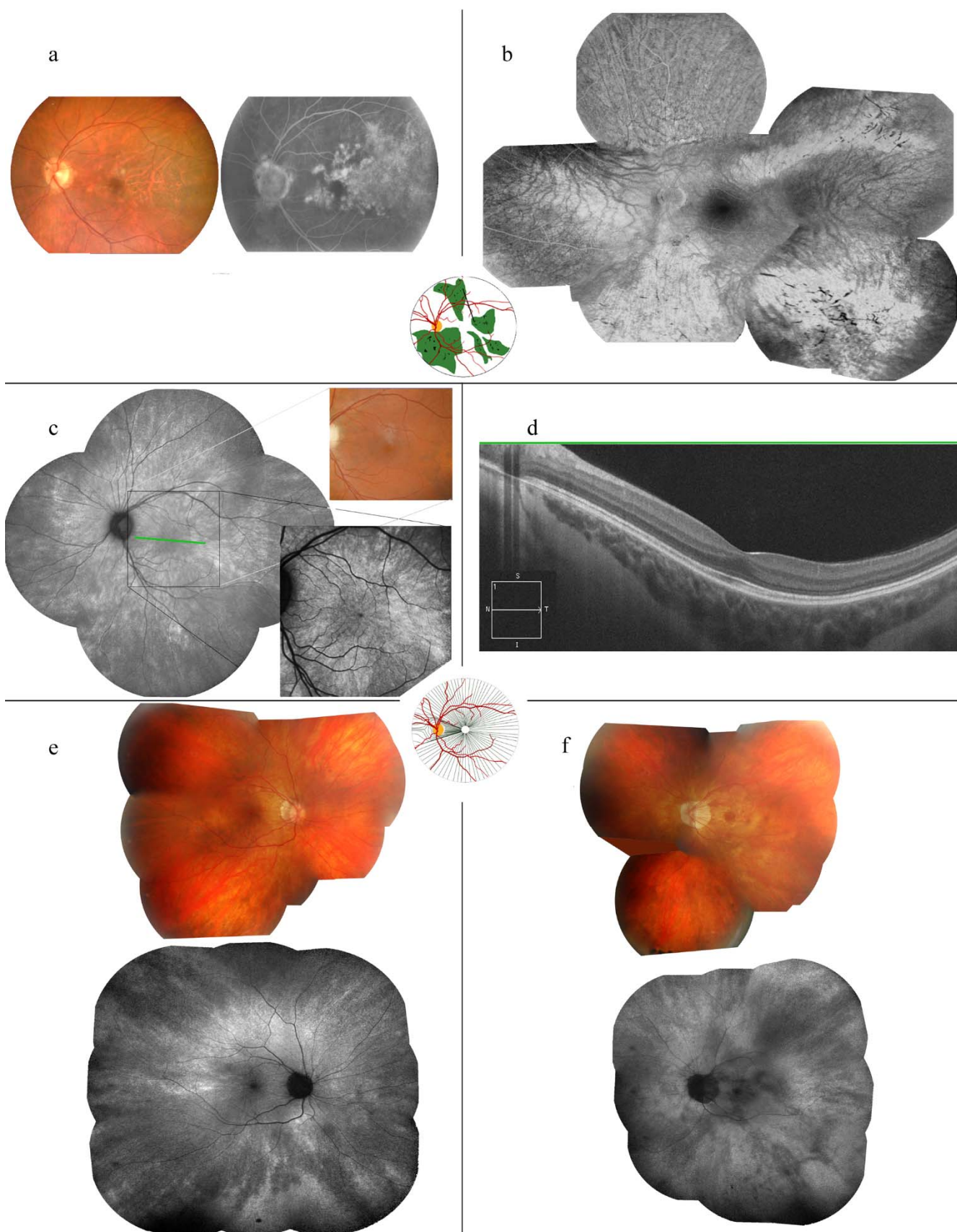


Figure 5 : (a) Plage triangulaire d'atrophie choriorétinienne au sommet pointé sur la macula chez une patiente vectrice de RPLX. (b) Grandes plages d'atrophie choriorétinienne triangulaires orientées vers la macula chez une autre femme vectrice de RPLX, ses deux garçons présentent une rétinite pigmentaire sévère. (c) Femme vectrice de RPLX qui ignorait ses lésions. L'acuité visuelle est parfaite, le champ visuel normal et l'électrorétinogramme normal en dehors d'une onde B dont l'amplitude est diminuée d'un quart. (d) Même patiente qu'en C, la tomographie à cohérence optique (OCT), objective une ligne ellipsoïde est déstructurée en fovéolaire et perifovéolaire. (e) et (f) Patient également vectrice de RPLX avec remaniement rétinien plus marqué à gauche. Les lésions secondaires au mosaïcisme en ligne des photorécepteurs qui s'étendent jusqu'à la périphérie.

BIBLIOGRAPHIE

- Arana L.A., Sato M., Arana J. Familial congenital grouped albinotic retinal pigment epithelial spots. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(10):1362-1364.
- Berendschot T.T., DeLint P.J., van Norren D. Origin of tapetal-like reflexes in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37(13) :2716-2723.
- Berlitch J.B., Yang F., Xu J., Carrel L., Distech C.M. Genes that escape from X inactivation. *Hum Genet.* 2011;130(2):237-245.
- Blaschko A., *Die Nervenverteilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut.* Braumüller, Wien, 1901
- Buettner H. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol.* 1975;79(2):177-189.
- Chiaverini C. [Pigmentary mosaicism]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2012;139(8-9):579-587
- Cideciyan AV, Jacobson SG, Image analysis of the tapetal-like reflex in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(11):3812-3824
- De S. Somatic mosaicism in healthy human tissues. *Trends Genet TIG.* juin 2011;27(6):217-223
- Gass J.D. Focal congenital anomalies of the retinal pigment epithelium. *Eye Lond Engl.* 1989;3:1-18.
- Goodman G., Ripps H., Siegel I.M. Sex-linked ocular disorders: trait expressivity in males and carrier females. *Arch Ophthalmol.* 1965;73:387-398.
- Halimi E. Répartition des taches au fond d'œil dans le mosaïcisme rétinien [en ligne] Thèse de Doctorat médecine. Lille : Université du droit et de la santé 2013. 102p. Disponible sur <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/63401f03-c0dd-4147-b705-c028067f4f01>
- Happle R., *Genetic significance of Blaschko's lines* *Z Hautkr.* 1977 Sep 15;52(18):935-44.
- Happle R. [Genetic interpretation of linear skin abnormalities]. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 1978;29(7):357-363.
- Huret JL, Ahmad M, Arsaban M, Bernheim A, Cigna J, Desangles F et al. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology in 2013. *Nucleic Acids Res.* 2013 doi: 10.1093
- Kaelin C. B., Xu X., Hong L. Z., David V. A., McGowan K. A., Schmidt-Küntzel A. et al, Specifying and Sustaining Pigmentation Patterns in Domestic and Wild Cats. *Science.* 2012; 337(6101): 1536–1541. doi:10.1126
- Kim D.Y., Hwang JC, Moore AT, Bird AC, Tsang SH. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography of congenital grouped albinotic spots. *Retina Phila Pa.* 2010;30(8):1217-1222
- Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet.* 1962;14:135-148.
- Meyer C.H., Rodrigues E.B., Mennel S., Schmidt J.C., Kroll P. Grouped congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium follows developmental patterns of pigmentary mosaicism. *Ophthalmology.* 2005;112(5):841-847
- Molho-Pessach V., Schaffer J.V. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol.* 2011;29(2):205-225.
- Moshiri A., Scholl H.P.N., Canto-Soler M.V., Goldberg M.F. Morphogenetic model for radial streaking in the fundus of the carrier state of X-linked albinism. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(5):691-693.
- Offret G, Dhermy P, Offret H, Embryologie et tératologie de l'œil. Paris: Masson; 1986
- Ohno S., Kaplan W.D., Kinoshita R. Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of *Rattus norvegicus*. *Exp Cell Res.* 1959;18:415-418.
- Ohno S., Hauschka T.S. Allocycly of the X-chromosome in tumors and normal tissues. *Cancer Res.* 1960;20:541-545
- Pollex T. and Heard E. Recent advances in X-chromosome inactivation research *Current Opinion in Cell Biology*, 2012;24(6):825-832.
- Puech B. Conférence au rapport annuel des Bulletins des Sociétés d'Ophtalmologie 16 novembre 2012 Disponible sur: https://www.academia.edu/2231059/Mosaicism_and_virtual_retinal_networks_what_retinal_spots_are_telling_us_Mosa%C3%AFcisme_e_t_r%C3%A9seaux_r%C3%A9tiniens_virtuels
- Rott HD. Extracutaneous analogies of Blaschko lines. *Am J Med Genet.* 1999;85(4):338-341
- Rott H.D., Koniszewski G. [Analogy of Blaschko lines in the eye]. *J Génétique Hum.* 1987;35(1):19-27.
- Traboulsi EI. Pigmented and depigmented lesions of the ocular fundus. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(5):337-343
- Wu DM, Khanna H, Atmaca-Sonmez P, Sieving PA, Branham K, Othman M, et al. Long-term follow-up of a family with dominant X-linked retinitis pigmentosa. *Eye Lond Engl.* 2010; 24(5):764-774
- Zhang Q, Acland GM, Wu WX, Johnson JL, Pearce-Kelling S, Tulloch B, et al. Different RPGR exon ORF15 mutations in Canids provide insights into photoreceptor cell degeneration. *Hum Mol Gent.* 2002 ;11(9) :993-1003.
- Beltran WA, Cideciyan AV, Lewin AS, Iwabe S, Khanna H, Sumaroka A, et al. Gene therapy rescues photoreceptor blindness in dogs and paves the way for treating human X-linked retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci* 2012 ;109(6) :2132-7.